

## Wybrane problemy terapii lekami biologicznymi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – nieskuteczność wielu terapii biologicznych. Analiza przypadków

*Selected problems of biologic therapy in rheumatoid arthritis patients – inefficacy of several biologic therapies. Case reports*

Radostaw Jeleniewicz, Maria Majdan, Bożena Targońska-Stępnia, Ewa Wielosz

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** leczenie biologiczne, nieskuteczność terapii, reumatoidalne zapalenie stawów.

**Key words:** biologic treatment, inefficacy of therapy, rheumatoid arthritis.

### Streszczenie

Przełomem w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) było zastosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Istotnym praktycznym problemem jest pierwotna lub wtórna nieskuteczność terapii biologicznych. W pracy przedstawiono dwa przypadki chorych na RZS leczonych wieloma lekami biologicznymi z powodu ich nieskuteczności.

### Summary

Introduction of biologic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) to the treatment of rheumatoid arthritis (RA) is a major breakthrough. However, primary or secondary inefficacy of biologic therapy is an important practical problems. In this study we presented two cases of RA patients treated with many biologics, because of their inefficacy.

### Wstęp

Wczesne, intensywne leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) daje większe szanse na osiągnięcie remisji i poprawę rokowania [1–3]. Podstawą terapii RZS są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), z metotreksatem (MTX) jako lekiem pierwszego wyboru. Przełomem w leczeniu RZS stało się wprowadzenie biologicznych LMPCh [1–4]. W terapii biologicznej RZS stosowane są: inhibitory czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) [adalimumab, certolizumab (CERT), etanercept (ETA), golimumab, infliksymab (IFX)], leki wywołujące supresję limfocytów B [rytuksymab (RTX)], inhibitory interleukiny 6 (IL-6) (tocilizumab), selektywny modulator kostymulacji limfocytów T (abatacept) [1–4]. Działania niepożądane terapii biologicznej to zwykle łagodne zakażenia układu oddechowego i moczowego, rzadziej inne ciężkie infekcje [5]. Terapia anty-TNF wiąże się z ryzykiem aktywacji

zakażeń oportunistycznych, zwłaszcza gruźlicy [6]. Możliwe są także miejscowe odczyny skórne, rzadziej uogólnione reakcje alergiczne [7, 8]. Istotnym praktycznym problemem jest nieskuteczność leczenia biologicznego, pierwotna lub wtórna, wymagająca zmiany terapii [9].

Celem pracy jest analiza dwóch przypadków chorych na RZS, u których obserwowano nieskuteczność kilku kolejnych terapii biologicznych.

### Opisy przypadków

#### Przypadek 1

Kobieta w wieku 61 lat. Wywiad RZS 15-letni, od początku choroba przebiegała z zapaleniem wielu stawów, destrukcją stawów rąk i stóp potwierdzoną radiologicznie (RTG), z obecnością przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) > 100 RU/ml, i nieobecnością czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF). Choroby

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Radostaw Jeleniewicz, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: radj@esculap.pl

współistniejące u chorej to: nadczynność tarczycy, cukrzyca typu 2 (od 9 lat – insulinoterapia). Wywiad ginekologiczny i rodzinny był nieistotny, pacjentka nie zgłaszała nałogów.

W leczeniu RZS stosowano niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), małe dawki glikokortykosteroidów (GKS), sulfasalazynę (SS) (bez poprawy), chlorochinę (CQ) (nie-tolerancja), MTX 10–17,5 mg/tydzień. Wobec wysokiej aktywności choroby podjęto próbę leczenia RTX (lub placebo) w badaniu klinicznym, bez poprawy; terapii skojarzonej MTX w dawce 15 mg/tydzień z cyklosporyną A (CSA) w dawce 150–200 mg/dobę, bez poprawy; terapii skojarzonej MTX z leflunomidem (LEF) w dawce 20 mg/dobę (wystąpiły zmiany skórne). W związku z dużą aktywnością RZS (DAS28: 6,1) rozpoczęto leczenie IFX 3 mg/kg m.c. i MTX 15 mg/tydzień (przy większych dawkach wystąpiła leukopenia), obserwując stopniowe wygasanie działania terapeutycznego wymagające skracania odstępów pomiędzy wlewami IFX oraz nawracające infekcje układu moczowego. Leczenie przerwano z powodu pokrzywki uogólnionej w czasie ósmego wlewu IFX, przy DAS28: 5,56. Następnie (DAS28: 6,78) stosowano skuteczne leczenie ETA w dawce 25 mg 2 razy tygodniowo podskórnie, które przerwano z powodu dodatniego wyniku QUANTIFeron-test (TB-test), mimo ujemnych wyników badań obrazowych klatki piersiowej oraz badań bakteriologicznych. Wynik kolejnego badania TB-test był negatywny (możliwy błąd laboratoryjny). Po 3 miesiącach od zakończenia terapii ETA, wobec wzrostu aktywności (DAS28: 4,98), rozpoczęto leczenie RTX (2 wlewy dożylnie po 1000 mg w odstępach 2-tygodniowych), kontynuując podawanie MTX w dawce 15–20 mg/tydzień.

Drugi cykl terapii RTX podano po 8 miesiącach, nie uzyskując adekwatnej odpowiedzi. Wobec dużej aktywności RZS (DAS28: 5,2) powrócono do wcześniej dobrze tolerowanego i skutecznego leczenia ETA w dawce 50 mg/tydzień, w skojarzeniu z MTX w dawce 20 mg/tydzień, które jest kontynuowane nadal z dobrym efektem (DAS28: 2,35). Zaobserwowano również istotne zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę i poprawę kontroli glikemii.

## Przypadek 2.

Kobieta w wieku 35 lat. Wywiad RZS jest 8-letni, od początku choroby obserwowano destrukcyjne zapalenie stawów nadgarstkowych, rąk, stóp i stawów kolanowych, wysokie miano przeciwciał anti-CCP i RF. Chora była leczona z powodu choroby Hashimoto. W wywiadzie nie podawała obciążeń ginekologicznych i nałogów. Ciotka pacjentki chorowała na RZS.

W leczeniu RZS stosowano NLPZ i MTX w dawce 15 mg/tydzień (w czasie leczenia wystąpiły nadżerki w jamie ustnej), LEF i małe dawki GKS, bez poprawy. Z powodu czynników złego rokowania (duża aktywność RZS, wczesna destrukcja, wysokie miano autoprzeciwciał) i młodego wie-

ku chorej rozpoczęto leczenie ETA w dawce 50 mg/tydzień podskórnie, kontynuując podawanie LEF, a następnie MTX w dawce 10–17,5 mg/tydzień, z dobrą tolerancją. Leczenie ETA było skuteczne, jednak nawracały infekcje wirusem opryszczki zwykłej. Terapię ETA przerwano po 17 miesiącach z powodu małej aktywności choroby, kontynuując podawanie MTX w dawce 17,5–20 mg/tydzień. Przy zaostrzeniu choroby po 4 miesiącach (DAS28: 5,7) zastosowano IFX w dawce 3 mg/kg m.c. i MTX 20 mg/tydzień. Po 9 wlewach IFX, wobec małej aktywności RZS (DAS28: 2,68) i planowanej ciąży, zakończono terapię IFX i MTX, rozpoczynając podawanie SS oraz małych dawek GKS. Na początku ciąży notowano umiarkowaną aktywność RZS (DAS28: 3,71–3,40), w późniejszym okresie wzrost aktywności (DAS28: 4,81). W 38. tygodniu ciąży chora urodziła zdrowe dziecko (cięciem cesarskim). W związku z dużą aktywnością choroby (DAS28: 6,27), po zaprzestaniu karmienia piersią, wznowiono leczenie MTX w dawce 20 mg/tydzień, z dobrą tolerancją, przerwano podawanie SS i powrócono do uprzednio skutecznej terapii IFX, zwiększając dawkę MTX do 25 mg/tydzień. Po 2 miesiącach od porodu chora przebyła cholecyctomię (kamica żółciowa, cechy uszkodzenia wątroby i cholestaza). W okresie okołoperacyjnym terapię IFX przerwano czasowo, powracając po tygodniu od zabiegu do leczenia MTX w dawce 15–25 mg/tydzień, a do leczenia IFX po ok. 3 tygodniach. Drugi cykl leczenia IFX zakończono z powodu braku adekwatnej odpowiedzi (DAS28: 5,23).

Po 2-miesięcznej przerwie rozpoczęto leczenie RTX (2 wlewy dożylnie po 1000 mg w odstępach 2-tygodniowych), kontynuując podawanie MTX w dawce 25 mg/tydzień. Po 6 miesiącach podano drugi cykl leczenia RTX, ale w związku z brakiem adekwatnej odpowiedzi leczenie RTX zakończono, podając w dalszym ciągu MTX 25 mg/tydzień i dołączając CQ, a następnie CSA w dawce 100–150 mg/dobę (osiągając DAS28: 3,33). Z powodu ponownego zaostrzenia RZS po 4 miesiącach (DAS28: 4,87–5,14) i po wyczerpaniu możliwości leczenia w programie terapeutycznym NFZ, po 10 miesiącach od zakończenia leczenia RTX rozpoczęto dobrze tolerowaną terapię CERT 400 mg podskórnie co 2 tygodnie, kontynuując podawanie MTX 25 mg/tydzień i CQ oraz stopniowo odstawiając CSA. Użytkano zmniejszenie aktywności choroby (DAS28: 3,52), a po 6 miesiącach terapii remisję (DAS28: 1,85).

## Dyskusja

Stosowanie biologicznych LMPCh jest zalecane w razie utrzymywania się dużej aktywności RZS i braku skuteczności syntetycznych LMPCh lub w przypadku agresywnego przebiegu choroby, obecności czynników złego rokowania (obecność wysokiego miana markerowych autoprzeciwciał: RF i/lub/anti-CCP, duża aktywność choroby, wczesna destrukcja stawów). Z obserwacji wiadomo, że u ok. 30%

chorych leczenie biologiczne jest nieskuteczne (nieskuteczność pierwotna), u innych po okresie wstępnej poprawy korzystny efekt leczenia stopniowo ustępuje (nieskuteczność wtórna) [9–11]. U części chorych konieczne jest przerwanie leczenia biologicznego z powodu działań niepożądanych. Zgodnie z zaleceniami programu terapeutycznego NFZ po osiągnięciu trwałej remisji leczenie biologiczne należy przerwać, co często wywołuje w krótkim czasie zaostrzenie choroby. Wobec dostępności leków biologicznych o różnych mechanizmach działania, w razie utrzymującej się dużej aktywności RZS, możliwe jest stosowanie u tego samego pacjenta kolejno kilku terapii biologicznych.

W pracy opisano 2 przypadki chorych, u których wykorzystano różne możliwości terapii tradycyjnymi oraz biologicznymi LMPCh. Z obserwacji autorów wynika, że zmiana terapii jednym inhibitorem TNF na inny lek anty-TNF lub anty-TNF na RTX może być skuteczna. Możliwy jest także powrót do leczenia inhibitorem TNF po terapii RTX, bez istotnie większego ryzyka wystąpienia infekcji. Wydaje się, że odpowiedź terapeutyczna na leki biologiczne ma charakter indywidualny, co wskazuje na potrzebę rozważenia powrotu do wcześniej stosowanej, skutecznej terapii w przypadku konkretnego chorego.

Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były nawracające łagodne infekcje układu oddechowego lub moczowego, rzadko skórne reakcje nadwrażliwości. Obserwowano także wyraźne złagodzenie przebiegu cukrzycy i redukcję zapotrzebowania na insulinę w czasie terapii biologicznej.

Dane z piśmiennictwa sugerują, że po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF, zwłaszcza przy nieskuteczności pierwotnej, lepsze wyniki przynosi terapia lekiem biologicznym innym niż anty-TNF, w porównaniu z kolejnym inhibitorem TNF [10–12]. Rozwój nieskuteczności wtórnej wiązany jest z immunogennością leków biologicznych i powstawaniem przeciwciał przeciwko leкови, co może uzasadniać wybór innego inhibitora TNF. U chorych z przeciwciałami przeciwko jednemu leкови anty-TNF stwierdzono jednak większe ryzyko powstawania przeciwciał przeciwko kolejnemu leкови anty-TNF [11]. W razie przerwania terapii anty-TNF z przyczyn innych niż nieskuteczność nie obserwowano większej skuteczności RTX w porównaniu z leczeniem kolejnym inhibitorem TNF [10]. Z piśmiennictwa wynika, że kolejne terapie anty-TNF mogą być skuteczne, jednak zwykle w mniejszym zakresie, zmniejsza się także czas skutecznego działania [10, 13]. Zwraca się uwagę, że korzystniejsza może być zamiana rozpuszczalnego receptora TNF (ETA) na przeciwciało monoklonalne (IFX lub ADA) w porównaniu z zastępowaniem jednego przeciwciała anty-TNF innym przeciwciałem [10]. W dostępnych doniesieniach oceniających bezpieczeństwo leczenia anty-TNF po niepowodzeniu terapii RTX nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka poważ-

nych infekcji [14]. Opisywane są korzystne efekty metaboliczne leczenia anty-TNF u chorych na RZS, takie jak zmniejszenie insulinooporności [15].

## Podsumowanie

1. Dobranie odpowiedniego, skutecznego leku biologicznego u niektórych chorych z aktywną agresywną postacią RZS może wymagać kilkakrotnych zmian leków.

2. Ponowne zastosowanie inhibitorów TNF po rytuskymabie może być w wybranych przypadkach leczeniem skutecznym i bezpiecznym.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.*

## Piśmiennictwo

1. Pisetsky DS, Ward MM. Advances in the treatment of inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 26: 251-261.
2. Aquarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J Manag Care Pharm* 2011; 17 (9 Suppl B): S14-S18.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
4. Glusko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2012; 50: 83-90.
5. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. British Society of Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-2376.
6. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. BIOBADASTER group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
7. Failla V, Sabatiello M, Lebas E, et al. Cutaneous adverse effects of TNF $\alpha$  antagonists. *Rev Med Liege* 2012; 67 Spec No: 3-7.
8. Leqerré T, Vittecoq O, Klemmer N, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or a spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006; 33: 1307-1314.
9. Wiland P. Postępowanie w niepowodzeniu stosowania leków blokujących TNF- $\alpha$  u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 159-167.
10. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 387-393.
11. Du Pan SM, Scherer A, Gabay C, et al. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 997-999.

12. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417-1423.
13. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1134-1142.
14. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909-920.
15. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193: 153-159.